

University of Groningen

## Ultradian rhythms in the common vole *Microtus arvalis*

Gerkema, Menno Pieter

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1991

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Gerkema, M. P. (1991). *Ultradian rhythms in the common vole *Microtus arvalis*: Function and causation.* s.n.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## SAMENVATTING

Ordering in de tijd is een essentiële opgave voor alle levende wezens. In een levend organisme vindt een groot aantal samenhangende, maar elkaar in de tijd vaak uitsluitende verrichtingen plaats. En dan dienen die verrichtingen op tijd, goed afgestemd op de buitenwereld, te geschieden. Bij de ordering in de tijd in gedrag en fysiologie speelt regelmaat, in de vorm van biologische ritmen, een belangrijke rol. Kenmerkend voor deze ritmen is dat zij ook in constante omstandigheden, in het laboratorium, voortduren. Zij komen dus voort uit het organisme zelf, en worden niet veroorzaakt door cycli in de omgeving.

Er zijn twee soorten biologische ritmen. Sommige ritmen helpen het organisme zich voor te bereiden op de afwisseling van dag en nacht, op de getijden, op de maanfasen die gepaard gaan met springvloed, en op de afwisseling van de seizoenen in het jaar. In het laboratorium gemeten hebben deze 'circa-ritmen' alle vier een periode lengte die ietwat afwijkt van die waarmee ze in de natuur verlopen. Daar worden ze steeds gelijk gezet met de veranderingen in de omgeving, die alle veroorzaakt worden door de draaiing van maan en aarde in ons zonnestelsel. De periode lengte van de circa-ritmen is daarom voor alle dieren in de natuur gelijk. Het belangrijke circadiane ritme (met een eigen periode lengte van 23 tot 25 uur) blijkt een karakteristieke eigenschap van de cel(len) van alle organismen op aarde, behalve bacteriën en blauw-wieren. In veel dieren is een soort moederklok gevonden, die de circadiane ritmiek in het lichaam coördineert. Bij zoogdieren zit zo'n klok in twee hersenkernen (SCN), vlak boven de kruising van de oogzenuwen. Dat is een functionele plaats, in verband met het gelijk zetten van deze klok door licht en donker.

De andere groep van biologische ritmen heeft niets van doen met de beweging van aarde en maan. Zij zorgen er vooral voor dat processen binnen het organisme efficiënt verlopen. De snelheid van zulke ritmen blijkt bij zoogdieren af te hangen van het lichaams gewicht. Dat geldt zowel voor de snelle ultradiane ritmen (periodeduur korter dan een dag), als hartslag, ademhaling en maaltijdpatronen, als voor de langzamere cycli, als hormonale cycli en de generatie tijd (Fig. 1-1, pag. 7). Het geldt zelfs voor de maximale levensduur. Dat heeft tot gevolg dat over de maximale levensduur bezien, een veldmuis even vaak adem haalt en net zo veel hartslagen doormaakt als een olifant. Alleen doet een veldmuis over dat alles wel twintig maal korter dan de olifant, en duurt een dag van 24 uur voor een veldmuis, gemeten aan zijn 'fysiologische tijd' twintig maal langer. Verschillende gedragingen en processen blijken dus volgens een subjectieve, fysiologische tijdsrekening te verlopen. Van dat principe maken ultradiane ritmen gebruik bij hun belangrijkste opgave: de onderlinge afstemming en koppeling van processen in het lichaam. Ultradiane ritmen blijken nuttig bij het betrouwbaar overbrengen van informatie, bij het voorkomen van overbelasting van systemen, en bij een zuinige omgang met energie. De aanwezigheid van ultradiane ritmen biedt de mogelijkheid van

de levende wezens. In de, maar elkaar in de die verrichtingen op bij de ordening in de an biologische ritmen, zij ook in constante en dus voort uit het omgeving.

ritmen helpen het dag en nacht, op de d, en op de afwisse- gemeten hebben deze van die waarmee ze met de veranderingen ing van maan en aar- men in daarom voor ritme (met een eigen e eigenschap van de blauw-wieren. In veel liane ritmiek in het hersenkernen (SCN), functionele plaats, in onker.

van doen met de at processen binnen e ritmen blijkt bij geldt zowel voor de dag), als hartslag, als hormonale cycli voor de maximale ensduur bezien, een doormaakt als een maal korter dan de , gemeten aan zijn ingen en processen ng te verlopen. Van grijkste opgave: de lichaam. Ultradiane informatie, bij het enige omgang met e mogelijkheid van

synchronisatie, het gelijk laten lopen, bijvoorbeeld van celactiviteit in een weefsel, en daarmee kan het nuttig effect sterk worden vergroot. Ultradiane synchronisatie treedt behalve binnen het organisme ook op tussen organismen. In tal van diersoorten, van amoeben tot rhesus apen, worden ultradiane gedragingen synchroon verricht. Sociale synchronisatie komt vooral ook veel voor bij dieren die in groepsverband planten eten, als ganzen, buffels en veldmuizen.

Van een aantal fysiologische ultradiane ritmen, bijvoorbeeld in celpocessen, in hormoon afgifte en in hartslag, weten we hoe het ritme tot stand komt. Over de veroorzaking van ultradiane gedragsritmen, die veelal met voedselopname in verband staan, weten we echter heel weinig. Onderzoek naar veroorzaking en functie van gedrags ritmiek is vooral gedaan bij dieren die ofwel uitgesproken nachtaktief zijn (bijvoorbeeld hamsters, ratten en huismuizen), ofwel aan uitgesproken dagdieren (als rhesus apen, eekhoorns, bijen en veel soorten vogels). Bij al deze soorten, net als bij de mens, overheerst de circadiane ritmiek, en komen ultradiane patronen in gedrag vooral tot uiting in de vroege ontwikkelingsstadia, of na uitschakeling van het circadiane systeem, bijvoorbeeld door sterk licht of door herseningrepen. Analyse van ultradiane gedragsritmiek, zoals die beschreven is voor plantenetende soorten en bij veel van de kleinere soorten zoogdieren, heeft tot nu weinig aandacht gekregen. Met name woelmuizen uit het geslacht *Microtus*, met vele soorten vertegenwoordigd in de oude en in de nieuwe wereld, worden in hun gedrag gekenmerkt door een nauwkeurig 2 - 4 uurs ritme in voedselopname, dat dag en nacht doorgaat. In dit proefschrift staat de veldmuis, *Microtus arvalis*, centraal in een beschrijving van onderzoek naar de veroorzaking en functie van ultradiane gedragsritmiek.

De timing van het ultradiane eet ritme in de veldmuis resulteert in synchroniciteit, zowel voor een individu van dag tot dag, als tussen individuen in een populatie als geheel (zie Fig. 1-2A, pag 12). In hoofdstuk 2 wordt nu onderzocht hoe de synchronisatie van het ultradiane eet ritme op dagbasis in een veldmuis tot stand komt. Daarbij zou de directe invloed van licht een rol kunnen spelen. Maar het ultradiane systeem zou ook kunnen worden gelijk gezet via het circadiane systeem van veldmuizen. Veldmuizen vertonen namelijk naast een twee uurs eet ritme ook een circadian ritme in locomotie (voortbewegings-activiteit) dat zich in het laboratorium vooral uit in loopwiel-activiteit gedurende de nacht. Er werden vier types experimenten uitgevoerd. Veldmuizen werden blootgesteld aan korte licht-donker regimes (40 tot 150 minuten licht, steeds afgewisseld met een uur donker), en aan lange licht-donker regimes (3 tot 13 uur licht, steeds afgewisseld met 16 uur licht). Aan veldmuizen in continue donker werden korte lichtpuls van 15 minuten op verschillende tijdstippen van het etmaal toegediend. Tenslotte werd het drinkwater vervangen door 25% zwaar water ( $D_2O$ ), een behandeling die verondersteld wordt het circadiane systeem te vertragen. De resultaten van het onderzoek tonen aan dat licht geen direct effect heeft op het 2-uurs eetritme. Het blijkt inderdaad het circadiane systeem (dat

zelf wel door licht gesynchroniseerd wordt) te zijn, dat de dagelijkse synchronisatie van het ultradiane systeem bewerkstelligt. Het begin van de eerste ultradiane eetbout blijkt gekoppeld te zijn aan het eind van de circadiane (nacht) activiteit, eerder dan aan de overgang van donker naar licht. Als de periode duur van het circadiane ritme veranderd wordt (door zwaar water, door licht pulsen of door lange licht donker regimes) verandert overigens alleen de timing, maar niet de periode-lengte van het ultradiane ritme. Dat is een aanwijzing dat het ultradiane ritme wel beïnvloed, maar niet veroorzaakt wordt door het circadiane systeem, we komen daar nog op terug. Al met al maken deze experimenten duidelijk dat 's ochtends het ritme van alle muizen in een populatie, hoe ver ook uit elkaar, op een zelfde manier wordt gesynchroniseerd (Fig. 7-7, pag 114). Dat is op een dag een eenmalige gebeurtenis, en voor muizen die verder geen contact met elkaar hebben is het niet verwonderlijk dat in de loop van de dag hun eetritmen geleidelijk aan uit de pas gaan lopen.

Over de functie van sociale synchronisatie bestond een theorie die een verlaagd risico om door een roofdier gegrepen te worden voorspelde voor die muizen die synchroon met de populatie kwetsbaar (bovengronds) zijn. In een uitgebreide dataset over veldmuisvangsten door een belangrijke predator, de torenvalk (Fig. 1-2, pag 12), werden geen aanwijzingen voor deze theorie van 'veiligheid door aantallen' gevonden. Het risico tijdens pieken en dalen van populatieactiviteit bleek nauwelijks verschillend. Toch denken we dat sociale synchronisatie bij de veldmuis belangrijk is, maar dan vooral tussen leden van een familie groep, die gezamenlijk een nest bewonen. In hoofdstuk 3 worden experimenten beschreven waarin veldmuizen van een familiegroep werden blootgesteld aan het 'overvliegen' van een opgezette torenvalk. De muizen reageerden daarop door weg te rennen naar aangeboden schuilgelegenheden, of door in hun beweging te verstarren ('vriezen'). In de experimenten werden de reacties gemeten van andere leden van de zelfde familie groep, die de valk niet konden zien, maar wel hun soortgenoten. Het bleek dat muizen niet alleen reageren op de aanblik van vluchtende of vriezende familieleden, maar zelfs alleen op het geluid van de op de valk reagerende muizen. Bij dit 'waarschuwen' speelt op korte afstand vooral het zien een rol, op grotere afstand vooral geluid.

Naast het waarschuwen voor een predator tijdens het bovengrondse fourageren, biedt synchronisatie met familieleden ook voordelen tijdens het ondergrondse verblijf in het nest. In hoofdstuk 4 worden waarnemingen aan groepen veldmuizen in terraria beschreven, waaruit ten eerste bleek dat synchronisatie van rust en activiteit in de familie inderdaad de hele dag in stand blijft, behalve als de omgevings temperatuur sterk oploopt. Tijdens de rustfase liggen de dieren in het nest dicht tegen elkaar aan, in een 'huddle'. Uit andere waarnemingen bleek vervolgens dat twee veldmuizen hun activiteit pas synchroniseren als ze de mogelijkheid tot direct lichaamscontact hebben. De rol van lichaamscontact in sociale synchronisatie (zie Fig. 7-6, pag. 113) werd



dat de dagelijkse begin van de eerste de circadiane (nacht) Als de periode duur , door licht pulsen of de timing, maar niet aanwijzing dat het t door het circadiane n deze experimenten opulatie, hoe ver ook g. 7-7, pag 114). Dat e verder geen contact van de dag hun eet-

een theorie die een voorspelde voor die gronds) zijn. In een ngrijke predator, de or deze theorie van ieken en dalen van ken we dat sociale tussen leden van een hoofdstuk 3 worden familiegroep werden renvalk. De muizen schuilgelegenheden, of erimenten werden de ep, die de valk niet muizen niet alleen ilieleden, maar zelfs Bij dit 'waarschuwen' afstand vooral geluid. s het bovengrondse oordelen tijdens het a waarnemingen aan a eerste bleek dat de hele dag in stand Tijdens de rustfase 'huddle'. Uit andere hun aktiviteit pas tact hebben. De rol -6, pag. 113) werd

bevestigd in een serie experimenten waarbij activiteit en energieverbruik van vier veldmuizen bij verschillende temperaturen werd gemeten. Als de muizen in een bak bij elkaar konden zijn, bleef de synchronisatie de gehele dag door bestaan; werden dezelfde muizen in de bak van elkaar gescheiden door dubbelwandig gaas, dan ging de onderlinge synchronisatie in de loop van de dag verloren, precies zoals dat bij individuen in de populatie het geval is. Tenslotte maakten de metingen van het energie-verbruik het belang duidelijk van synchronisatie in een huddle: de besparingen zijn zeer aanzienlijk en kunnen bij lagere temperaturen oplopen tot meer dan een derde van de totale energie uitgaven.

De voedselverwerking bij woelmuizen, voorzover bekend, is een ingewikkelde proces. In een grote blindzak wordt het uit veel ruwvezel bestaande voedsel (merendeels gras) voornamelijk door bacterien afgebroken. De afvalproducten en de bacterien worden in de vorm van 'soft pellets' dan weer opgegeten en in een aparte afdeling van de maag nogmaals verteerd. Bij zo'n ingewikkelde procesgang lijkt een periodiek, ultradiane ritme in aanvoer van grondstoffen heel nuttig. Uit eerder onderzoek bleek dat het voedselritme van de veldmuis beïnvloed kan worden zowel door het aanbod van als door de vraag naar energie. Slecht voedsel, een lage omgevings temperatuur, een relatief klein en daardoor snel afkoelend lichaam, of de aanwezigheid van jongen die gezoogd moeten worden, dat alles leidt tot een versnelling van het voedselritme (Figuur 7-4, pag 11).

Betekent dit nu ook dat deze energetische vraag ook steeds het begin van een 'fourageerbout' veroorzaakt? Of hangt de ultradiane ritmiek samen met het voorhanden circadiane systeem? Of is er misschien een aparte ultradiane klok, die het begin van een fourageerbout inluidt? In hoofdstuk 5 wordt aangetoond dat door middel van hersen ingrepen de circadiane klok (SCN) van de veldmuis kan worden uitgeschakeld. Zonder SCN blijft het ultradiane ritme echter voortbestaan. Soms verdwijnt de circadiane ritmiek spontaan, maar dan blijft het ultradiane ritme ook altijd voortbestaan. Daarmee lijkt de rol van de SCN bij het genereren van het voedselritme te zijn afgeschreven. Maar ook de voedselopname zelf veroorzaakt het ritme niet. In hoofdstuk 6 wordt aangetoond dat bij voedselonthouding gedurende drie ultradiane cycli, de muis onveranderd in zijn oorspronkelijke ritme probeert bij het voedsel te komen. Ondanks een toenemende honger gaat hij tussendoor volgens zijn vaste patroon weer rusten. Ook na langere gedwongen activiteit in een loopwiel wordt het begin van de volgende activiteit niet bepaald door hoe lang het dier daarna heeft kunnen rusten, maar als door een signaal van een preciese ultradiane klok. Van de honderden veldmuizen, waarvan in de loop der jaren het eetgedrag geregistreerd is, ging het ultradiane ritme nooit verloren. De enige uitzonderingen zijn een achttal dieren waarin door een hersen ingreep een klein gebiedje dicht in de buurt van de SCN was uitgeschakeld (hoofdstuk 5). Wij vermoeden (Fig 7-3, pag 110) dat dat gebiedje een schakel is in de ketting die ooit zal leiden tot het localiseren van een ultradiane klok, verantwoordelijk voor het 2-uurs eetritme in de veldmuis.

DANKWOORD. Er rest nog een pagina, en dat is niet veel, om allen te bedanken die mij bij het werk terzijde hebben gestaan. Drie personen hebben veel invloed gehad op de ontwikkeling van de hier beschreven denkbeelden. Serge Daan heeft veel gedaan voor de integratie van een ethologische, fysiologische en oecologische benadering van biologische ritmiek. Hij heeft mij veel van zijn kennis en ervaring meegegeven, ik dank hem voor zijn loyale ondersteuning, zijn inzet en geduld, en vooral ook voor de vrijheid die hij mij in "mijn" ultradiane knolletuin gelaten heeft. Gerard Groos heeft mij indertijd pijlsnel ingevoerd in de neurofysiologie van biologische ritmiek. Ik mis zijn vrolijke, enthousiaste en sceptische kijk op de wetenschap. Prof Aschoff heeft mij tijdens de jaren aan het Max Planck Institut in Erling-Andechs laten delen in zijn brede en (meestal) wijze inzichten in de biologie en de wereld. Ik ben nog altijd zeer onder de indruk van zijn onvooringenomenheid in de wetenschap.

In de erlenger jaren heb ik veel steun ondervonden. Van Ebo Gwinner, die lankmoedig accepteerde dat muizen niet willen vliegen. Van Sepp Habersetzer, in wiens Werkstatt ik haast alles mocht. Van Regina Brandstetter, die voorbeeldig zorgde voor 'Pappen', en bovenal voor de muizen. Van Waltraud Befort en Ilse Tarabichi bij organisatie en administratie. Van Ursula Gerecke en Heidrun Bamberg bij het fotowerk. Van Christiana von Goetz bij de histologie. Van Hans Distel (Univ. München) bij het ontwerpen, en van Poldi Hofman bij het perfect uitvoeren van een stereotactische tafel.

In Haren liet Jan Nijboer mij steeds van zijn brede vakkennis als instrumentmaker profiteren. Timmerden Jan Koenes, Ab Nijboer en hun mannen en vrouwen wat je maar vroeg. Hielpen Wim Beukema, Edzo Paap en Roy Voll bij elektronische paniek en versterking. Verzorgden Gerard Bakker, Bram de Haan, Auke Meinema, Sjoerd Veenstra, Martha Ritsema en Roelie Wiegman de muizenkweek. Wisselde Leon Steyvers onvermoeibaar floppies en programma's. Belangrijke ondersteuning kwam van de instrumentenmakerij, administratie, bedrijfsvoering, bibliotheek, postkamer, kortom van aangenaam beheer.

Veel heb ik te danken aan Marieke Wilbrink, Martina Hop, Floris van der Leest, Paul Franken en Jan Kuper, die allen aan de veldmuis in een doctoraalonderwerp werkten. Voor samenwerking in het onderzoek dank ik ook Simon Verhulst, Eddy van der Zee, Gerda Bloem, Jaap van Belkum, Jan Rispens, Henk Korte, Gerard Overkamp en vele kursisten. Praten hielp, vooral met Cor Dijkstra, Dirkjan Masman, Derkjan Dijk, Joke Meyer, Domien Beersma, Paul Luiten, Jan Strubbe en Jaap Koolhaas. Ik dank Rudy van den Hoofdakker voor zijn adequate lezing in laatste instantie. Ik ben Jaap Kruijt zeer erkentelijk dat hij het promotorschap op zich heeft willen nemen. Ik dank meer dan nadrukkelijk Dick Visser voor al het tekenwerk. Ik dank mijn ouders voor het mogelijk maken van mijn opleiding, ik verheug me over hun betrokkenheid. Ik dank de vrienden, ooit of nog in Erling, München, Groningen en Haren, en bovenal mijn zes vrienden thuis, voor ondersteuning, te allen tijde.

11002/91